

© БЕКИШ О.-Я.Л., 2002

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВИТЕБСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

БЕКИШ О.-Я.Л.

*Витебский государственный медицинский университет,
Кафедра медицинской биологии и общей генетики*

Резюме. В обзоре приведены данные о фундаментальных исследованиях, выполненных в 1995–2000 годах. Описаны работы ЦНИЛ по разработке принципов профилактики реакции трансплантат против хозяина. Освещены аллергические аспекты патогенеза тканевых гельминтозов и принципы их терапии. Описаны краевые аэроаллергены, роль спор грибов в развитии аллергических ринитов и полинозов. Изучены особенности лекарственной аллергии. Описана характеристика состояния клеточных популяций кожи больных распространенным торпидным псориазом. Дана характеристика комплексного способа профилактики послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений при операциях на органах брюшной полости. Освещена реактивность липидтранспортной системы крови и влияние на нее радиационно-экологических факторов. Приведены новые данные прямого влияния тиреоидных гормонов на процессы синтеза белков теплового шока. Описаны данные по металлозависимой активности поликлональных иммуноглобулинов. Освещен характер дисфункции эндотелий-зависимой регуляции сосудистого тонуса при иммобилизации, активации системы комплемента и геморрагической гипотензии.

Abstract. The present review focuses on the fundamental studies performed in 1995 – 2000. The work of Central Scientific Research Laboratory on the elaboration of principles of graft versus host reaction prevention is described. The allergic aspects of pathogenesis of tissue helminthiasis and the principles of their therapy are studied. The marginal airborne allergens, the role of fungi spores in the development of allergic rhinitis and pollinosis are established. The peculiarities of drug allergy are studied. The characteristic features of skin cell population condition in patients with torpid psoriasis are described. The characteristics of complex method to prevent post-operative purulent-inflammatory complications in abdominal surgery are given. The reactivity of blood lipid-transport system and the influence of the radiation - ecological factors on it are studied. The new data concerning direct influence of thyroid hormones on the processes of heat shock protein synthesis are cited. The information on the metal-dependent activity of polyclonal immunoglobulins is described. The character of endothelium – dependent regulation dysfunction of vascular tone in immobilization, activation of complement system and hemorrhagic hypotension is described.

Фундаментальные исследования являются приоритетными для любой научной школы вуза, поскольку без них развивать прикладные вопросы медицины не представляется возможным.

Еще в 1973 – 1976 годах сотрудниками ЦНИЛ была разработана концепция о роли взаимодействия различных популяций лейкоцитов на чужеродный антиген – трансплантат. Дальнейшее развитие реакции трансплантат против хозяина было проведено Хулупом Г.Я., Бекишем О.-Я. Л. и соавторами в 1995 – 2000-х годах. Авторами был предложен диагностический комплекс иммуноморфологических критериев, (пролиферативная активность спленоцитов, уровень сывороточных антител

моцитарных аутоантител, β_2 микроглобулины, интерлейкин 8), характер изменения которых тесно связан с динамикой апоптоза гепатоцитов и кератиноцитов. Был разработан новый комплекс для эффективной иммуномагнитной сепарации различных субпопуляций лимфоцитов из крови и костного мозга, который включает синтезированные иммуноактивные магнитные микросферы на основе альбумина, -протеин А, магнитит, иммуноглобулины и моноклональные антитела и разработанный магнитный сепаратор. Предложен эффективный метод деплеции Т-лимфоцитов из суспензии клеток костного мозга и крови с использованием созданного комплекса иммуномагнитной сепарации, позволяющей выделять до 96,3% Т-лимфоцитов. Экспериментально были подобраны оптимальные условия магнитной сепарации клеток. Использование разработанного метода, основанного на применении магнит-

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра медицинской биологии и общей генетики - Бекиш О.-Я.Л.

ных микросфер, конъюгированных с анти-HLA-DR моноклональными антителами, позволило из всего спектра В-лимфоцитов крови больных острым лейкобластным лейкозом выделять только клетки с высокой плотностью экспрессии HLA-DR-антигена на мембране. Экспериментально была доказана высокая эффективность использования для профилактики острой реакции трансплантат против хозяина полного удаления Т-лимфоцитов из костного мозга доноров с помощью разработанного комплекса и метода иммуномагнитной сепарации. Разработана новая пролонгированная и магнитоуправляемая форма цитостатика адриамицина, обоснована возможность ее использования для профилактики острой реакции трансплантат против хозяина. Разработан комбинированный метод эффективной профилактики острой реакции трансплантат против хозяина с помощью полной деплеции Т-клеток из донорского костного мозга, последующего дозированного введения лимфоцитов и применения иммуносупрессора FK-506.

В работах профессора Бекиша О.-Я.Л. и соавторов была предложена экспериментальная модель для изучения аллергизации организма гельминтами. В организме хозяина при паразитизме гельминтов отмечается иммунобиологическая перестройка в виде иммуноглобулин – Е- гиперчувствительности немедленного типа, которая сопровождается сдвигами в системах биологически активных веществ – гистамина, ацетилхолина, симпатoadреналевой системы, системы эйказаноидов. Обнаружено, что гельминты продуцируют иммунодепрессивные вещества (кортикостероиды, эйказаноиды), вызывающие подавление регуляторных звеньев иммунитета, что служит причиной аллергии или иммунодефицита. На основании этих данных были предложены новые иммунологические методы диагностики гельминтозов человека. Впервые были предложены схемы коррекции иммунных нарушений и подавления аллергических реакций с помощью комбинации химиотерапевтических средств (мебендазола, тиабендазола, медамина) и нестероидных противовоспалительных препаратов (индометацина, бутадiona и др.). Авторами впервые изучено влияние метаболитов личинок аскарид, трихинелл и вла-

соглавов на наследственный аппарат соматических клеток хозяина в зависимости от стадии инвазионного процесса, дозы инвазионного материала и времени от начала заражения. Установлено, что метаболиты гельминтов обладают мутагенным воздействием на соматические клетки хозяина, которое проявляется ростом в костном мозге числа клеток эритроцитарного ряда с микроядрами, клеток с нарушением структуры и числа хромосом. Уровень этих изменений коррелирует со стадиями высокой биологической активности паразитов, их линькой. Тяжесть цитогенетических нарушений находится в прямой зависимости от интенсивности инвазии. Сочетанное воздействие мигрирующих личинок аскарид, инвазии власоглавами и внешнего облучения приводит к тяжелым изменениям в наследственном аппарате клеток костного мозга мышей, которые характеризуются более высоким содержанием аберрантных, мультиаберрантных клеток по сравнению с облученными незараженными животными. Антигены гельминтов обладают мутагенным воздействием на наследственный аппарат соматических клеток хозяина, которое проявляется в увеличении количества микроядродержащих поли- и нормохроматофильных эритроцитов в костном мозге мышей. Антигены из аскарид, власоглавы и личинок трихинелл повреждают хромосомный аппарат лимфоцитов крови человека *in vitro*, вызывая рост числа анеуплоидных и аберрантных клеток. Этот эффект зависит от антигенной характеристики клеток крови человека. Он наиболее выражен у лиц с В(III), АВ(IV) группами крови и коррелирует с дозой добавленного антигена. При инвазии аскарид, личинок трихинелл в периферической крови у больных отмечается рост аберрантных клеток в лимфоцитах. Индометацин в сочетании с мебендазолом вызывает значительное снижение мутагенного воздействия метаболитов трихинелл, власоглавы и мигрирующих личинок аскарид, что выражается в уменьшении анеуплоидных и аберрантных клеток в костном мозге инвазированных животных. Лечение кишечного аскаридоза мебендазолом у больных людей нормализует нарушения в наследственном аппарате лимфоцитов крови спустя 3 дня от начала терапии, тогда как терапия мебендазолом

больных трихинеллезом приводит к повышению уровня аберрантных клеток в периферической крови. Применение для терапии трихинеллеза человека сочетания мебендазола с нестероидными противовоспалительными препаратами (индометацин, гетразан) существенно снижает уровень цитогенетических нарушений в хромосомном аппарате соматических клеток больных трихинеллезом.

Профессором Новиковым Д.К. и соавторами впервые изучены краевые аэроаллергены и установлена этиологическая роль спор грибов в развитии аллергических ринитов и полинозов. Разработан новый аллергодиагностикум из спор головневых грибов. Раскрыты механизмы клеточно-опосредованных аллергических реакций у детей. Выявлена клеточно-опосредованная аллергия к бактериальным антигенам, лекарственным препаратам и легочным антигенам при пневмониях у детей. Впервые показано, что различные виды аллергии (бактериальная, лекарственная) нередко сосуществуют у одного больного, усиливая друг друга. Клеточно-опосредованные реакции на бактериальные антигены и туберкулин в одних случаях обуславливали Т-, а в других – В-лимфоциты или их взаимодействие. Выделено 5 видов взаимодействия лимфоцитов с бактериальными аллергенами, которые детерминированы генетически. Детально изучен патогенез аллергической грибковой бронхиальной астмы, показана в ней роль IgE, ИЛ2-зависимых и гранулоцитарных реакций. Выявлена грибковая обусловленность сенсibilизации к аллергенам домашней пыли. Предложены методы диагностики аллергии к грибковым аллергенам. Изучены особенности клиники лекарственной и профессиональной аллергии, предложены принципиально новые положения и оригинальные концепции, имеющие большое научное и практическое значение: новая классификация лекарственной аллергии с учетом патогенеза аллергических реакций; подробно и последовательно изучены механизмы лечения и профилактики анафилактического шока, синдрома Лайелла. Выделены факторы риска, способствующие проявлению лекарственной аллергии, изучены и рекомендованы методы ранней диагностики

лекарственной аллергии (кожные, подъязычные лабораторные тесты).

Профессорами Мядельцем О.Д., Адакевичем В.П. и сотрудниками впервые дана комплексная характеристика состояния клеточных популяций кожи больных распространенным торпидным псориазом, что обеспечило дальнейшее развитие знаний в области этиологии и патогенеза псориаза и причин устойчивости данных форм болезни к общепринятой терапии. Описаны механизм затратного функционирования эпидермиса при псориазе, изменения кожи при торпидных формах псориаза после комбинированного метода миллиметровой терапии. Дано морфологическое обоснование предпочтительного применения при торпидных формах псориаза именно комбинированной миллиметровой терапии. Получены новые данные о динамике клеточных популяций кожи и изменений в сыворотке крови концентрации интерлейкина 1 β и фактора некроза опухолей α при торпидном рецидивирующем псориазе до и после лечения методом KBЧ-терапии, которая является более эффективной при лечении торпидных форм псориаза нежели традиционно применяемые при псориазе методики.

В 1995 году на базе Витебского государственного медицинского университета был создан Республиканский научно-практический центр «Инфекция в хирургии», который возглавил профессор А.Н. Косинец. На основе проведенных фундаментальных исследований (клиническая микробиология, клиническая иммунология, клиническая биохимия, клиническая патофизиология и т.д.) в центре разработан новый комплексный способ профилактики послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений при операциях на органах брюшной полости, позволивший снизить их частоту в 3,5 раза. Предложен новый комплексный способ лечения больных гнойным перитонитом, позволивший снизить летальность с 39% до 13,8 %. Внедрен в клинику метод целенаправленного транспорта антибиотика амоксициллина в эритроцитарных телях в печень. Впервые получена антибактериальная аутоплазма. Применение целенаправленного транспорта антибиотиков в печень и аутологичной антибактериальной плазмы позволило сократить чис-

ло послеоперационных осложнений у больных острым холециститом с 23,6% до 4%, летальность - с 4,2% до 0%. Впервые разработаны препараты «Полипор» и «Полипор-Д», обладающие комбинированным действием (сорбционным, антибактериальным и протеолитическим). Их применение позволяет значительно сократить течение 1 фазы раневого процесса (на 5-7 дней), с последующим наложением ранних вторичных швов или аутодермопластики. Предложены уникальные методы определения ферментативной активности микроорганизмов, на основе которых впервые в Республике Беларусь создан компьютерный диагностический комплекс «Microbi», позволяющий проводить экспресс-идентификацию аэробной и неклостридиальной анаэробной микрофлоры, определять ее чувствительность к антибактериальным препаратам. Разработаны современные методы лечения синдрома «диабетической стопы», остеомиелита, ран и раневой инфекции, методы иммунокорректирующей терапии, позволившие в 2-3 раза снизить летальность, сроки пребывания больных в стационаре, что имеет большое медицинское, социальное и экономическое значение. Создана научная школа и направление «Инфекция в хирургии».

Профессором Коневаловой Н.Ю. и соавторами изучена реактивность липидтранспортной системы крови и влияние на нее радиационно-экологических факторов. Установлено, что изменение дисперсии свободного, общего холестерина и содержание апопротеинов основных классов липопротеинов зависят от величины дозы облучения и отражают первичное звено поражения липидтранспортной системы ионизирующим излучением. Изменение дисперсии системы и эстерификации холестерина зависят от времени, прошедшего после облучения. Истощение адаптационных возможностей липидтранспортной системы к действию γ – облучения проявляется подавлением общей скорости эстерификации холестерина в условиях активации β – лецитинацетилтрансферазы, что приводит к накоплению свободного эфирносвязанного холестерина. Анализ полученных данных позволяет сделать вывод, что при оценке возможности адаптации липидтранспортной системы к действию ради-

ационного фактора необходимо учитывать варианты комплексного воздействия радиации с другими вредными факторами загрязненной среды обитания, что ведет к нарушению механизмов адаптации. В связи с этим среди населения необходимо проводить разъяснительную работу, информировать о факторах риска, проводить профилактику ишемической болезни сердца.

Профессором Божко А.П. и доцентом Городецкой И.В. получены новые данные прямого влияния тиреоидных гормонов на процессы транскрипции и трансляции синтеза белков теплового шока. Авторами показано косвенное воздействие тиреоидных гормонов на эти процессы, которое проявляется в потенцировании стимулирующего влияния катехоламинов на синтез тиреоидных гормонов, а также мембранотропном действии и изменении внутриклеточного pH. Эти факты раскрывают конкретный механизм участия тиреоидных гормонов в стресс-индуцированном синтезе белков теплового шока в сердце. Полученные результаты указывают на новый, ранее неизвестный аспект действия тиреоидных гормонов – стимуляцию стресс-индуцированного и адапционного накопления белков теплового шока в миокарде. Учитывая, что система этих белков является наиболее важным фактором защиты клеток в условиях стресса, такое действие тиреоидных гормонов с полным основанием можно оценивать как их участие в регуляции базисных механизмов фенотипической адаптации организма.

Докторантом Генераловым И.И. и соавторами впервые было проведено изучение каталитической активности комплексов поликлональных иммуноглобулинов с катионами металлов. Установлено, что ДНК-азная активность иммуноглобулинов IgG зависит от катионов Mn (II), Mg (II), Ca (II). Пероксидазная активность усиливается катионами Cu (II) и Mg (II). Показана возможность обогащения абзимно активных фракций поликлональных IgG с помощью металло-хелатной хроматографии. Это позволяет увеличивать удельную активность отдельных абзимных препаратов более чем на 2 порядка, что может быть использовано в биотехнологии для очистки металлосодержащих поликлональных абзимов из обще-

го пула иммуноглобулинов. Результаты исследования металлозависимой абзимной активности используются в клинической практике. В частности, обнаружение Mg-зависимой ДНК-азной активности препаратов IgG выше 0,049-0,05 Ед позволяет дифференцировать аутоиммунный тиреоидит от других заболеваний щитовидной железы. На основании результатов этих работ была утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция на способ определения ДНК-азной активности препаратов сывороточных иммуноглобулинов для иммунологической диагностики заболеваний щитовидной железы.

Профессором Солодковым А.П., доктором Шебеко В.И., аспиранткой Беляевой Л.Е. изучен характер дисфункции эндотелий-зависимой регуляции сосудистого тонуса при иммобилизации, активации системы комплемента и геморрагической гипотензии. Использование совершенно различных экспериментальных моделей, сходство которых состоит в выраженной активации системы адаптации, позволило обнаружить существование как специфического, так и неспецифического (стереотипного) компонента ответа эндотелийзависимого механизма регуляции сосудистого тонуса. Неспецифический компонент состоит, прежде всего, в усилении базальной продукции оксида азота и, возможно, эндотелиального фактора гиперполяризации. Можно предположить, что увеличение образования эндогенного оксида азота в сосудистой стенке является универсальным защитным механизмом, предупреждающим возникновение нарушений локального кровообращения в условиях увеличения образования вазоконстрикторов, активации тромбоцитов и развития гиперкоагуляции. Специфические особенности нарушения эндотелийзависимой регуляции сосудистого тонуса проявляются в нарушениях антогонистиндуцированного образования оксида азота. Конкретные черты дисфункции эндотелия при различных патологических процессах могут определяться особенностями сочетания специфических и неспецифических компонентов нарушения эндотелийзависимого механизма регуляции сосудистого тонуса. На основании полученных результатов было предложено использо-

вать тиолсодержащий антиоксидант N-ацетил-L-цистеин с целью предупреждения нарушений эндотелийзависимого снижения тонуса коронарных сосудов. Введение этого соединения при геморрагическом шоке и его сочетании с иммобилизационным стрессом изменяло red/ox состояния эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток и кардиомиоцитов. Результатом явилось существенное ограничение эндотелийзависимой активации синтеза оксида азота, снижения тонуса сосудов сердца и сократительной функции миокарда. Таким образом, в результате проведения исследований выявлены новые свойства хорошо известного муколитика N-ацетил-L-цистеина, как соединения, обладающего выраженным защитным эффектом в отношении тонуса сосудов и сердца при экстремальных состояниях.

Все фундаментальные разработки, выполненные в течение последних 5 лет, завершались внедрением новых инструкций, методических рекомендаций и указаний в практическое здравоохранение и фармацию, а также новых данных в учебный процесс. Проведено только в 2000 году 4 научно-практические конференции, из них 2 – международные.

Выполнение фундаментальных исследований требует значительных финансовых средств. Выполнение их в вузе стало возможным благодаря тому, что они были обеспечены грантами фонда фундаментальных исследований, Госкомитетом по науке и технике, Минздравом Беларуси, а также благодаря ассигнованиям, выделенным из внебюджетных средств, заработанных университетом.

Ведущим направлением научных исследований в вузе является разработка новых лекарственных средств, вопрос финансирования которых требует скорейшего разрешения. Вуз неоднократно ставил вопрос перед Минздравом Беларуси об открытии в республике НИИ клинической фармакологии и биофармации, поскольку проблема «Человек и лекарство» остается в центре внимания как ученых-теоретиков, так и практиков.